Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Frankfurt a. M.
(Direktor Geh. Hofrat Prof. Dr. Seitz)

Serum-Eisen im Zyklus

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Universität Frankfurt a. M.

vorgelegt von

Heinrich Wagner
approb. Arzt
aus Darmstadt
im Juli 1930

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Frankfurt a. M.

Referent:
Prof. Dr. Dr. H. Guthmann

Dekan:
Prof. Dr. H. v. Mettenheim

Serum-Eisen im Zyklus.

Das Wesen der Salze im menschlichen Organismus und ihre große Bedeutung für den Lebensablauf ist im letzten Jahrzehnt mehr und mehr beachtet und studiert worden. Dabei haben neben den normalen, alltäglichen Bedingungen für den Stoffwechsel im Körper auch Sonderzustände der lebenden Substanz besonderes Interesse erregt. So bildeten unter anderem auch Prozesse, wie wir sie z. B. in Menstruation, Schwangerschaft und Geburtsakt vor uns sehen, stets ein bevorzugtes Arbeitsfeld auf dem Gebiet der klinischen Untersuchungsarbeit. Als Ausgangspunkt für diese Studien hat begreiflicherweise im Wesentlichen das Blut gedient. Letzteres ist daher in seinem morphologischen Bild in jeder Beziehung eingehend untersucht.

Von dem „chemischen Blutbild", wie es neuerdings Lickint (1) nennen möchte, d. h. von der Art und den Veränderungen der chemischen Bestandteile im Blute der Frau wissen wir weit weniger. Vor allem sind es hier die ionisierten Elemente, die lange Zeit nicht die Beachtung fanden, die ihnen scheinbar gebührt. Vornehmlich gilt dies für ihre Beziehung zu dem Stoffwechsel der geschlechtsreifen Frau. Gegenwärtig gewinnt aber die Anteilnahme an diesen Fragen immer mehr Boden. Wie weit z. B. diese Elemente im Blutserum der Frau einem Einfluß durch den Menstruationszyklus unterstehen, darüber liegen bis heute nur wenige Arbeiten vor. Der Grund für ihre geringe Zahl ist wohl der Mangel an technisch einfachen und gleichzeitig quantitativ genauen Untersuchungsmethoden.

Rittmann (2) hat das Verdienst, zum ersten Mal Untersuchungen über den Zusammenhang des Blutkalkspiegels mit dem Zyklus angestellt zu haben. Er kam zu dem Ergebnis, daß unter 77 Fällen sich bei 64 (83 %) eine deutliche Schwankung im Kalkspiegel bemerkbar machte. Und zwar fand in gleichviel Fällen während der Menses eine Erhöhung und Erniedrigung gegenüber den Werten im Intervall statt. Die übrigen 13 Frauen hatten keine Veränderung der Kalkwerte des Serums im Menstrum. Eindeutig sind also diese Zahlen nicht. Ein klareres Bild erhielt Ivanyi (3), der sich die gleiche Aufgabe stellte und — allerdings nur bei Bearbeitung von 12 Fällen — eine deutliche Verminderung des Calciums im Serum der menstruierenden Frau feststellen konnte. In seiner Arbeit resultieren folgende Zahlen:

Mittelwert ante menstruationem 10,56
intra menstruationem 9,54
post menstruationem 10,34 mg % Ca.

Er glaubt dabei, Rückschlüsse auf den Zusammenhang des Calciumblutspiegels mit der veränderten Nervenerregbarkeit sub menstruatione ziehen zu können.

Ueber die Kaliumwerte im Serum und ihre Schwankungen im Zyklus hat Spiegler (4) eine größere Arbeit geliefert. An Hand von 36 Fällen konnte er durch Feststellung der Mittelwerte aus dem Kaliumgehalt der einzelnen Menstruationsphasen eine deutlich wellenförmig verlaufende Kurve konstruieren. Die Kurve zeigt vor der Periode den höchsten und während der Periode den niedrigsten Mittelwert. Die Zahlen des Postmenstrums liegen im Durchschnitt zwischen den letzteren. Während der normale Mittelwert des Kaliumblutspiegels mit 20,0 mg % angegeben wird, schwanken die von Spiegler gefundenen Größen zwischen 18,28 (Periode) und 21,32 (Intervall).

Auch der Chloridstoffwechsel ist in seiner Beziehung zum menstruellen Zyklus bereits untersucht. Eisenhardt und Schäfer (5) fanden kurz vor und im Beginn der Menstruation eine Hyperchloraemie. Mit Aufhören der Menses kehrt der Chloridgehalt des Blutes zur Norm zurück. Diese Veränderungen wurden auch bei zwei Fällen von Amenorrhoe beobachtet zur Zeit des Menstruationstermines. Die Schwankungen halten die Bearbeiter möglicherweise neben dem einfachen Ausgleich nach erfolgtem Blutverlust für innersekretorisch bedingte Verschiebungen im Stoffwechsel. Interessanterweise ließen sich zwei Typen von der Kurve des Chloridgehaltes während des Zyklus aufstellen. Die erste stieg erst nach Einsetzen der Periode stark an, wobei der Eiweißgehalt des Serums konstant blieb oder sank. Der zweite Kurventypus zeigte vom 5. Tag vor Beginn der Blutung ab allmähligen Anstieg mit einer gleichzeitigen Vermehrung des Serumeiweißes. Die Hyperchloraemie muß also teils als eine relative, teils auch als eine absolute betrachtet werden.

Eine ebenso wichtige Rolle für den Lebensablauf im Organismus spielt zweifellos das Jod. Auch der Jodspiegel des Blutes ist keinesfalls konstant, sondern schon allein die Jahreszeit beeinflußt ihn. So ist von Anfang November bis zum Spätsommer als Normalmittelwert von F. E. Maurer (6) 13 γ in 100 ccm Blut angegeben. Im Herbst zeigen sich bedeutend geringere Zahlen. Sie sinken bis 8,3—9,2 γ in 100 ccm. Fortlaufende Studien des Jodblutspiegels der gesunden Frau haben folgende Tatsachen aufgedeckt. Vom 1. Tag der Menstruation ab steigt der Jodgehalt im Blut stark an und erhöht sich durchschnittlich um 110 %. Im letzten Trimenon der Gravidität und sub partu klettert die Jodkurve ebenfalls hoch, um sofort nach vollendeter Geburt erheblich — bis unter die Norm — abzusinken. Das Ansteigen der Kurve erklärt sich der Verfasser mit der Annahme, daß das in der ersten Schwangerschaftszeit in der Schilddrüse zum Aufbau des Foetus gespeigerte Jod gegen Ende der Schwangerschaft und unter der Geburt als überflüssig wieder in die Blutbahn ausgeschüttet wird. Letzterer Prozeß spielt sich auch in ähnlichem Sinne während der Menses ab. Auch hierbei glaubt Maurer an die Ausschwemmung eines in der Thyreoidea für eine eventuelle Gravidität vorbereitend angelegten Joddepots.

Eine ganz besondere Bedeutung für die Biologie hat das Eisen. Es muß deshalb hier etwas näher auf seine Chemie eingegangen werden. Es ist im Körper komplexorganisch gebunden und auch in „leicht abspaltbarer" Form nachweisbar. Seine Gesamtmenge im Körper des Erwachsenen wird von J. Müller (7) auf ca. 2,5 g geschätzt. Der Hauptteil von etwa 94 % nach Barkan (8) entfällt auf das Hämoglobin. Ein weiterer Teil des organisch gebundenen Eisens liegt an Eiweißkörper gekettet. Die restlichen sehr kleinen Mengen des Metalls spielen neuerer Auffassung nach die biologisch wichtigste Rolle des Gesamteisens im Körper. Das organisch gebundene Eisen ist nämlich sehr wahrscheinlich lediglich als Reservestoff aufzufassen. Seine Speicherung geschieht vor allem in dem für diese Arbeit nach Aschoff (9) speziell befähigten System der retikulo — endothelialen Zellen. Der weitaus geringere Teil des Eisens im Organismus, der durch Säure leicht abspaltbare, hat dagegen eine aktivere Rolle, nämlich eine sehr wichtige Bedeutung für die Hämoglobinsynthese. Der Blutfarbstoff besteht aus der gefärbten Komponente Haemin und dem basischen Eiweißkörper Globin. Der biologisch wertvollste Teil ist das Haemin, eine komplexe Eisenpyrrolverbindung, dessen reaktionsfähigster Kern wiederum das darin an Stickstoff gebundene Eisen ist. Denn bekanntlich reagiert dieses Eisen im Hämoglobin mit molekularem Sauerstoff, wobei ein Atom Fe ein Molekül O_2 aufnimmt bezw. abgibt, da dieser Prozeß reversibel ist. Es wird dadurch der An- und Abtransport des Sauerstoffes vom Erythrocyt zur Gewebezelle ermöglicht, indem der Sauerstoff in der Capilare, wo der O_2-Druck geringer ist, abgegeben wird und in das Gewebe diffundiert (10). In diesem in seiner Funktion so überaus wichtigen Eisenanteil glaubte O. Warburg das bei dem Atmungsprozeß katalytisch wirkende Atmungsferment erblicken zu können. Mit der Feststellung dieses Körpers wäre zum ersten Male die Konstitution eines Ferments geklärt, desjenigen Fermentes, das durch die Atmung die Triebkräfte des Lebens liefert (11). Genau so reversibel wie mit O_2 reagiert das Eisen im Hämoglobin auch mit CO_2. Lediglich vom Partialdruck des O_2 oder CO_2 hängt es ab, welches der beiden Gase das Eisenatom im Hämoglobin an sich bindet nach der Gleichung

$$Hb\ O_2 + CO \rightleftarrows Hb\ CO + O_2$$

Dabei bleibt das Verhältnis des mit dem Sauerstoff und Kohlenoxyd reagierenden Eisenanteils konstant.

$$\frac{Fe\,O_2}{Fe\,CO} \cdot \frac{CO}{O_2} = K \qquad (10)$$

Daß die Sauerstoffatmung eine Eisenkatalyse ist und daß der im Atmungsprozeß verzehrte Sauerstoff primär von gelöstem oder adsorbierten Ferroionen aufgenommen wird, ist eine Theorie, auf die Warburg auf Grund folgender Untersuchungen kam. Die Sauerstoff-

aufnahme und Kohlensäureabgabe, wie er sie bei Seeigeleiern beobachtete, konnte nur bei Anwesenheit von Eisenionen vor sich gehen. Seeigeleiertrockensubstanz enthält pro Gramm 0,03 mg Eisen. Fügt man zu dem natürlichen Eisengehalt der Zellen noch Eisen hinzu, so wird die Atmung beschleunigt. Und zwar steigt innerhalb gewisser Grenzen Atmung proportional mit hinzugesetzter Eisenmenge. Daraus schloß Warburg, daß das in jeder Zelle natürlich vorkommende Eisen im Stande sei, Oxydation zu beschleunigen. Damit sei auch eine fundamentale Tatsache der Atmungschemie, die hemmende Wirkung sehr kleiner Blausäuremengen auf den Atmungsprozeß geklärt. Sie ergeben sich aus der nahen Verwandtschaft der Blausäure zu den Schwermetallen. Sehr wahrscheinlich kommt es bei Berührung derselben zur Bildung der komplexen und katalytisch unwirksamen Ferrocyanionen, sodaß jede Atmungsmöglichkeit ohne weiteres unterbunden ist (12). Kupfer, das nach Krebs (13) und Warburg (14) in der gleichen Menge wie das Eisen im Serum nachzuweisen ist, hat auf die Atmung keinen Einfluß. Von Mangan gilt das Gleiche (15).

Von Starkenstein (16) stammen Mitteilungen, die in pharmakologisch-therapeutischer Beziehung bedeutungsvoll sind. Er stellt fest, daß nur die Ferrosalze eine pharmakologische Wirkung besitzen, während die Ferrisalze und organischen Eisenpräparate physiologisch unwirksam sind. Die außerordentlich starke Aktivität der komplexen Eisensalze verdanken dieselben wahrscheinlich ihren eisenhaltigen Anionen. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß nur das zweiwertige Eisen wegen seiner katalytisch wirksamen Ferroionen biologische Bedeutung hat (17).

Während man früher allgemein annahm, daß neben dem Hb-Eisen sich im Körper nur noch Eisen in an Eiweißkörper gebundener Form finde, kreist nach Warburg und Barkan auch freies, wie oben schon erwähnt säurelösliches Eisen im Blut. Barkan kommt in einer Mitteilung über „Eisenstudien“ (18) zu dem Ergebnis, daß weder Verdauungssalzsäure noch die Fermente Pepsin oder Pankreatin Eisen aus dem Hämoglobin abspalten können. Andererseits finden sich regelmäßig geringe Mengen säurelöslichen Eisens im Gesamtblut. Also enthält das Blut noch freies Eisen, das nicht aus dem Hämoglobin stammt. Barkan nennt dieses Eisen „leichtabspaltbar“ oder „Transporteisen“, weil die Möglichkeit bestehe, daß es sich bei demselben um solches handle, das sich auf dem Wege von Resorptions- oder Depotstätten zu den Bedarfsorten in den Organzellen befindet. Eine andere Möglichkeit wäre die, daß dieses Eisen den für die Atmung wichtigen Katalysator im Sinne Warburgs darstelle.

Das säurelösliche Eisen des Blutes, nur etwa 5 % des Gesamteisens im Blut, steckt zum weitaus größten Teil in den Blutzellen, ohne aber Beziehungen zum Hb-Eisen zu besitzen. Ein ganz kleiner Teil findet sich aber auch regelmäßig im Plasma und Serum. Dort ist es gleich verteilt. Es hat in den letzten Jahren in der physiologischen Chemie stärkeres Interesse erregt. Studien, wie von War-

burg, Barkan, Krebs und anderen haben sich eingehender damit beschäftigt. Setzt man Serum, mit gleichen Teilen einer 0,8 %igen eisenfreien Salzsäurelösung verdünnt, der Brutschranktemperatur aus, so enthält das nach 12 bis 24 Stunden gewonnene Ultrafiltrat kleine Mengen ionisierten Eisens, das quantitativ bestimmt werden kann. Barkans Arbeiten bestimmen hauptsächlich Eisen im tierischem Serum. Er findet durchschnittlich 0,5—3 mg Eisen pro Liter Serum (19). Warburg und Krebs fanden in einer Reihe von 12 Proben menschlichen Serums kleinere Zahlen. Der von ihnen angegebene Durchschnittswert des Serumeisens beim Menschen liegt bei 0,7 mg pro Lt. Dieses Ergebnis wird in neuester Zeit auch von Brückner (20) und Ehrenstein (21) bestätigt. Auch letztere kommen auf einen Normalwert von 0,64 bezw. 0,65 (männlich) und 0,67 bezw. 0,69 (weiblich). Die Ziffern resultieren aus einer Reihe von insgesamt 78 untersuchten verschiedenen Serumproben gesunder Menschen. Bemerkenswert ist dabei der — im Verhältnis zu der so kleinen Eisenmenge überhaupt — nicht unbedeutende Unterschied der Geschlechter. Eine andere Reihe von Brückner enthält 17 Fälle von Frauen im Klimakterium. Hier liegt der Durchschnittswert ebenfalls bei 0,67 mg.

In den folgenden Tabellen sind die Zahlen Brückners und Ehrensteins mitgeteilt.

Tabelle I. Normalsera. (Brückner)

a) weiblich		b) männlich
Fall	Wert in mg	pr. Lt.
1	0,98	0,5
2	0,7	0,5
3	0,5	0,7
4	0,78	0,42
5	0,56	0,6
6	0,5	0,42
7	0,56	0,56
8	0,42	0,84
9	0,7	0,42
10	0,84	0,6
11	0,7	0,42
12	0,7	0,98
13	0,35	0,8
14	0,5	0,98
15	0,7	0,56
16	0,84	0,7
17	0,98	0,8
18	0,7	0,7
19	0,85	
20	0,56	
Mittelwert	0,67	0,64

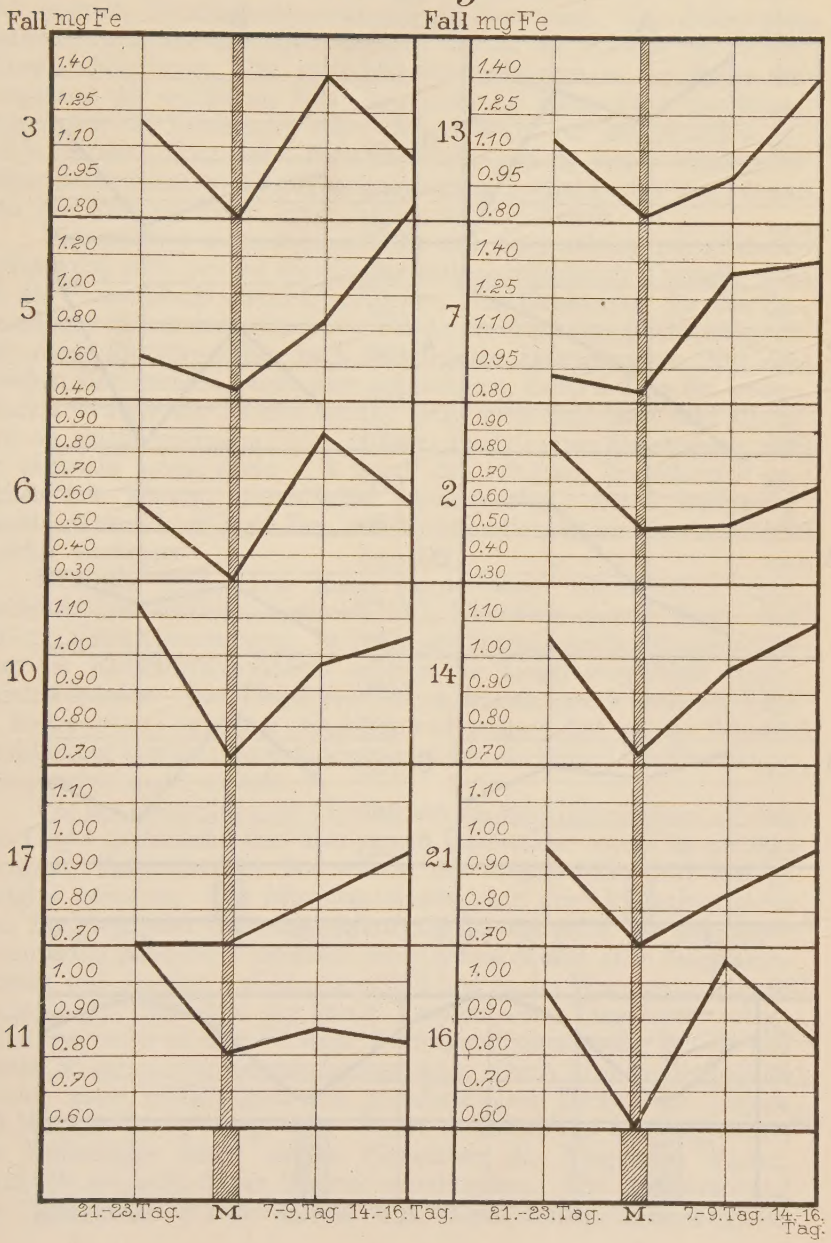
Tabelle II (Klimakterische Blutungen). (Brückner)

Fall		
	1	0,56 mg pr. Lt. Serum
	2	0,56
	3	0,56
	4	0,42
	5	0,56
	6	0,56
	7	0,75
	8	0,98
	9	0,48
	10	0,98
	11	0,48
	12	0,84
	13	0,98
	14	0,56
	15	0,84
	16	0,60
	17	0,84
	Mittelwert	0,67

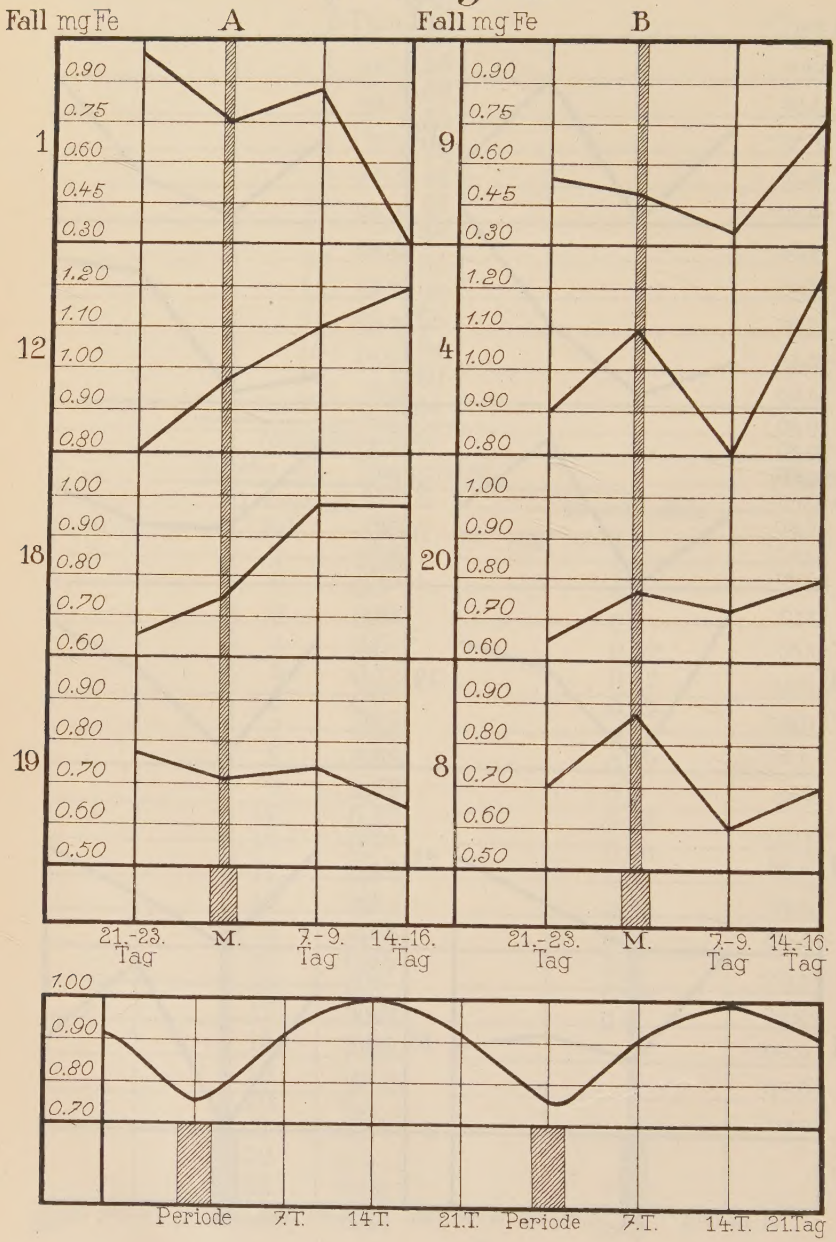
Tabelle III. Normalsera. (Ehrenstein)

a) weiblich		b) männlich
Fall	Wert in mg	pr. Lt.
1	0,98	0,5
2	0,7	0,7
3	0,84	0,5
4	0,5	0,42
5	0,7	0,42
6	0,7	0,42
7	0,56	0,56
8	0,56	0,42
9	0,56	0,6
10	0,42	0,98
11	0,7	0,56
12	0,84	0,84
13	0,7	0,84
14	0,98	0,6
15	0,84	0,8
16	0,7	0,98
17	0,98	0,8
18	0,56	
19	0,7	
20	0,5	
21	0,5	
22	0,5	
23	0,98	
Mittelwert	0,69	0,65

Beilage I.


Fall mg Fe
Fall mg Fe
3
1.40
1.25
1.10
0.95
0.80
13
1.40
1.25
1.10
0.95
0.80
5
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
7
1.40
1.25
1.10
0.95
0.80
6
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
2
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
10
1.10
1.00
0.90
0.80
0.70
14
1.10
1.00
0.90
0.80
0.70
17
1.10
1.00
0.90
0.80
0.70
21
1.10
1.00
0.90
0.80
0.70
11
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
16
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
21.-23.Tag.
M.
7.-9.Tag
14.-16.Tag.
21.-23.Tag.
M.
7.-9.Tag.
14.-16. Tag.

Beilage II.


Fall mg Fe
A
Fall mg Fe
B
1
9
12
4
18
20
19
8
0.90
0.75
0.60
0.45
0.30
1.20
1.10
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
21.-23. Tag
M.
7.-9. Tag
14.-16. Tag
1.00
Periode
7.T.
14.T.
21.T.
21.Tag

Bei genauerer Betrachtung der Tabellen I und III fällt auf, daß neben der Differenz zwischen den Werten des männlichen und weiblichen Serums in der Reihe der weiblichen Sera in 60 % der Fälle der normals Durchschnittswert überschritten wird. Die Zahlen der männlichen Reihe überragen dagegen nur zu 44 % bezw. 46 % den Normal-Mittelwert. Die stärkeren Schwankungen in der Reihe der insgesamt 43 weiblichen Sera, besonders im Sinne einer Erhöhung, legten uns die Vermutung nahe, daß vielleicht bei der gesunden geschlechtsreifen Frau der Gehalt an Serumeisen in einem bestimmten Sinne dem Ablauf des Menstruationsvorganges unterworfen sein könne. Mit der Prüfung dieser Frage haben wir uns befaßt.

Untersucht wurden Personen, die mit einer abklingenden Adnexerkrankung oder zwecks spezifischer antigonorrhoischer Therapie sich in der Frauenklinik stationär aufhielten. Als Gradmesser für den Zustand des Entzündungsprozesses wurde die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen nach Westergreen herangezogen. Nur von solchen Patientinnen wurde Blut entnommen, deren S.Z. in der ersten Stunde weniger als 12 mm betrug. Man hielt sich dabei sehr streng nur an solche normalen Fälle, da jeder Einfluß einer Entzündung, wie er vielleicht schon allein z. B. durch den erhöhten Eiweißzerfall gegeben sein könnte, ausgeschaltet werden sollte. Als 2. Bedingung mußte natürlich eine an Zeit und Menstruationsstärke gleichmäßiger Zyklus vorliegen.

Methode: (20). Das Eisen wurde durch Ultrafiltration nach Bechhold und Gutlohn bestimmt. Als Ultrafilter dienten Tiegel von 20 ccm Fassungsvermögen. In Folge der überaus großen Empfindlichkeit der Rhodaneisenreaktion müssen die Tiegel sorgfältigst vorbehandelt werden. Die Tiegel werden zu diesem Zweck mehrere Tage in konzentrierte Salzsäure eingelegt und längere Zeit an der Wasserstrahlpumpe mit Salzsäure durchgesaugt, bis das saure Ultrafiltrat keine Eisenspuren mehr enthält.

Vor der Herstellung der Membranen aus Eisessigkollodium müssen die Tiegel getrocknet und über einem Gasbrenner vorsichtig geglüht werden. Dabei darf die Bodenfläche des Tiegels nicht über mäßige Rotglut kommen. Die Membran wurde nach der Originalvorschrift von Bechhold und Gutlohn verfertigt. Danach wird der mit einem Gummiring armierte Tiegel auf einen Vorstoß und eine Saugflasche gesetzt, mit Aq. dest. vollständig gefüllt und an der Wasserstrahlpumpe leergesaugt. Nachdem der letzte Tropfen vom Tiegelboden abgefallen ist, wird er mit 7 %iger Eisessigkollodiumlösung gefüllt und darauf 30 sec. an der Pumpe durchgesaugt. Dann wird das Kollodium wieder unter vorsichtigem und gleichmäßigem Drehen des Tiegels 2,5 Minuten lang ausgegossen. Sofort darauf erfolgt die Koagulation des Kollodiums durch rasches Eintauchen des Tiegels in Wasser. Nach 45 sec. wird dieser Prozeß unterbrochen. Die Aufbewahrung der Tiegel geschieht unter destilliertem Wasser, das täglich zu wechseln

ist. Bis zur Gebrauchsfertigkeit, d. h. bis zur völligen Eisenfreiheit müssen die Tiegel erst mehrere Stunden mit Aq. bidest. durchgesaugt werden.

Aus dem Blute, welches in einer Menge von ca. 6 bis 8 ccm mit einer rostfreien Kanüle aus der gestauten Armvene entnommen wird, wird das Serum sorgfältig auszentrifugiert. Dabei muß jede Hämolyse peinlichst vermieden werden. Das zu gleichen Teilen mit 0,8 %iger Salzsäure versetzte Serum wird 12 bis 24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Schon nach 10stündiger Bebrütung bleibt der Eisengehalt des Ultrafiltrats konstant und bleibt es bis zu 30 Tagen. Die quantitative Bestimmung des Eisens erfolgte nach der kolorimetrischen Methode von Lachs und Friedenthal. Als Eisenstandardlösung für die Vergleichsreihe diente eine wässerige Ferrisulfatlösung, deren Eisengehalt nach Treadwell mittels H_2S-Reduktion und Titration mit Permanganat bestimmt wurde. Durch Verdünnung mit Salzsäure und Wasser werden aus dieser Lösung zwei Verdünnungen hergestellt.

Fe-Lösung 1: HCl 0,4 % Fe 1×10^{-6} pro ccm.
Fe-Lösung 2: HCl 0,4 % Fe 1×10^{-7} „ „

Zu allen Verdünnungen wird eisenfreie 0,4 %ige HCl verwandt. Die Reihe enthält in schmalen Reagenzgläschen mit Glasstöpsel 1 bis 0,05 ccm der Eisenlösung 2, mit 0,4 %iger Salzsäure ergänzt auf 1 ccm. Je ein ccm des Ultrafiltrates wird in ein schmales Reagenzgläschen gebracht. Zu allen Röhrchen wird nun 1,0 ccm einer 10 %igen Rhodankaliumlösung hinzugefügt und das sich bildende Ferrirhodanid mit einem Kubikzentimeter Aether ausgeschüttelt. Dann erfolgt die Einordnung der Aetherfärbung in der Vergleichsreihe. Die Untersuchung des Ultrafiltrats wurde bei jedem Serum doppelt ausgeführt und der kleinere Wert als geltend angenommen. Eine größere Differenz der Färbung war jedoch niemals vorhanden. Die Ablesung geschah immer bei hellem Tageslicht. Als Hintergrund diente feuchtes gegen das Licht gehaltenes Filtrierpapier. Die Reagenzgläschen müssen durch den Glasstöpsel exakt verschlossen sein, damit kein Verlust an Aether durch Verdunstung und das Ausschütteln zustande kommt. Ueberhaupt erfordert die Methode äußerste Sorgfalt.

Die Entnahme der Butproben wurde in jedem Falle

1. sub menstruatione
2. in der Zeit vom 7. bis 9. Tag
3. in der Zeit vom 14. bis 16. Tag
4. in der Zeit vom 21. bis 23. Tag post menstruationem gemacht.

Die folgende Tabelle enthält die gesamten Werte des zu dieser Zeit gefundenen säurelöslichen Eisens im Serum.

Fall	Menstruation p. m.	7.—9. Tag p. m.	14.—16. Tag p. m.	21.—23. Tag p. m.
1. La	0,76	0,86	0,3	1,0
2. Si	0,5	0,52	0,65	0,85
3. Wi	0,80	1,4	1,05	1,20
4. Sa	1,1	0,8	1,22	0,9
5. Scha	0,48	0,88	1,5	0,65
6. Schä	0,3	0,88	0,7	0,6
7. Mo	0,84	1,35	1,4	0,92
8. Mos	0,88	0,6	0,7	0,7
9. Gr	0,48	0,38	0,9	0,56
10. Wit	0,7	0,98	1,05	1,15
11. Na	0,8	0,86	0,85	1,1
12. Hä	0,96	1,1	1,2	0,8
13. Ko	0,88	1,0	1,4	1,15
14. Re	0,72	0,98	1,1	1,05
15. Gü	0,8	0,8	1,25	1,2
16. Be	0,6	1,05	0,85	0,98
17. Fa	0,7	0,84	0,96	0,7
18. St	0,74	0,98	0,98	0,65
19. Ha	1,2	1,24	1,15	1,26
20. Ro	0,98	0,92	1,0	0,84
21. So	0,7	0,84	0,98	0,98
Mittelwert	0,75	0,91	1,0	0,91

Bei Betrachtung dieser Zahlen läßt sich nicht verkennen, daß durchschnittlich die geringsten Zahlen während der Menstruation gefunden wurden. Die Eisenmenge des im Intervall untersuchten Serums ist um ca. 0,2—0,25 mg höher, wobei der höchste Mittelwert mit 1,0 in der Zeit des 14. bis 16. Tages p. m. fällt. Eine Kurve würde die Schwankung des Serumeisens im Zyklus wie auf Beilage 2 darstellen. Die Kurve der 21 Mittelwerte bildet eine vollständig regelmäßige wellenförmig verlaufende Linie.

Studieren wir jedoch die Art der Einzelkurven, so lassen sich im wesentlichen zwei Typen daraus entwickeln. Typus 1 ist in der Beilage 1 zusammengestellt. Gemeinsam zeigen alle den tiefsten Punkt wie die Durchschnittskurve in der Menstruationsphase. Dadurch kommt deutlich ein prämenstrueller Abfall und postmenstrueller Anstieg zustande. Nur bei Fall 17 sind die Werte post- und intramenstruell gleich. Der Anstieg erfolgt in 8 Fällen bis zur Mitte des Intervalls, während er in 4 Fällen bereits in der zweiten Woche des Intermenstrums mehr oder weniger stark sinkt. Auf Beilage 2 ist der 2. Typus gezeichnet. Hier liegt der tiefste Punkt im Intervall, zwei Mal (Fall 1 und 19) in seiner Mitte, zwei Mal prämenstruell und vier Mal (B) postmenstruell. Es scheint deshalb im Bereich der Möglichkeit zu liegen, daß der

geringste im Zyklus vorhandene Wert an Serumeisen physiologischer Weise auch in die postmenstruelle Phase verschoben wird.

Der Durchschnittswert aller 84 Zahlen liegt höher wie die von Barkan, Brückner und Ehrenstein angegebenen Ziffern. Wir sind uns darüber klar, daß bei der so außerordentlich empfindlichen Eisenrhodanid-Reaktion der Methodik eine größere Untersuchungsreihe vielleicht genauere Mittelwerte erzielen würde. Auch besteht ja die Möglichkeit, daß die in einem großen Prozentsatz der zur Untersuchung gekommenen Fälle vorhandene positive Gonorrhoe einen Einfluß auf das Gesamtresultat hat. Indeß war es schwer, in Anbetracht dessen, daß das Material sich zum größten Teil aus geheilten Personen, die sehr selten noch für die Dauer eines vollständigen Zyklus zur Verfügung standen, eine umfangreichere Zahlenreihe zusammenzustellen. Andererseits ist jedoch das wellenmäßige Verhalten der Serumeisenmenge in dem größten Teil der Einzelkurven relativ so übereinstimmend und eindeutig, daß auch das Ergebnis aus unserer verhältnismäßig kleinen Reihe von Fällen unbedingt brauchbaren Wert besitzt.

Wie sind nun diese Schwankungen des Serumeisens im Verlauf eines Zyklus zu deuten, bezw. welches ist die praktische Bedeutung unseres Resultates?

Den Grund für den niedrigen Wert sub menstruatione einfach in der Tatsache des natürlichen Blutverlustes der Frau durch die Periode zu sehen, erscheint kaum möglich. Denn das im Vergleich zur Gesamtblutmenge sehr kleine Maß des Menstrualblutes, das normalerweise 100 ccm nicht übersteigt, kann schwerlich die Menge des Serumeisens in solchem Grade beeinflussen. Betragen doch die Schwankungen der fraglichen Eisenmenge im mensuellen Zyklus etwa 33 % der Norm. Davon abgesehen hat Brückner bereits unter Anderem gezeigt, daß auch eine wesentlich verstärkte Blutung wie sie bei einer Anzahl von 17 Frauen mit klimakterischer Dysmenorrhoe vorlag, den Mittelwert des Serumeisens in Bezug zu dem von ihm gefundenen Durchschnitt der Normalfälle nicht herabdrückt.

Handelt es sich jedoch bei dem zur Untersuchung gekommenen Eisenanteil des Blutes um das Fermenteisen im Sinne Warburgs, so ist das Ergebnis unserer Arbeit besser verständlich. Denn wir sehen im Zyklus der Frau während der Periode eine in vielen Punkten offensichtliche Herabsetzung der Vitalität des weiblichen Organismus. Es sei an dieser Stelle nur an die gesteigerte Empfänglichkeit der Frau äußeren Einflüssen gegenüber erinnert. Diese machte sich, um lediglich ein Beispiel zu nennen, allein schon in dem Einfluß der Menstruation auf Beginn und Verlauf von Infektionen jeder Art bemerkbar. Dieser Zusammenhang ist durch Geller (21), Riebold (22), Schwerk (23) und andere eindeutig in dem Sinne geklärt, daß die Resistenz des weiblichen Organismus gegen Infekte intramenstruell herabgesetzt ist.

Es kann infolgedessen das kurvenmäßige Verhalten des Serumeisenspiegels sehr gut als Spiegelbild für den Grad der allgemeinen

Vitalität des Weibes angesehen werden. Wir sind daher davon überzeugt, daß weitere Studien in dieser Richtung sehr wohl dazu beitragen werden, die Kenntnisse über die Biologie der Frau wesentlich zu fördern.

Zusammenfassung.

Es wird die Frage geprüft, ob ein Einfluß des menstruellen Zyklus auf den Gehalt des Blutserums an säurelöslichem Eisen besteht. An Hand von 21 während eines Zyklus in Abständen von 8 Tagen vier Mal untersuchten Fällen ergibt sich eine in bestimmtem Sinn verlaufenden Kurve des Serumeisenspiegels. Ihr höchster Punkt (1,0 mg Fe pr. Lt.) fällt in die Zeit vom 14. bis 16. Tag des Intervalls und der tiefste Punkt (0,75 mg Fe. pr. Lt.) in die Menstruationsphase. Eine Verschiebung des Tiefpunktes in die erste Woche des Intervalls scheint im Bereich des Physiologischen zu liegen.

Den Tiefpunkt der Serumeisenkurve im Zyklus während der Periode glaubt der Verfasser mit der sub menstruatione allgemein herabgesetzten Vitalität des weiblichen Organismus in Zusammenhang bringen zu können.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. Seitz, in dessen Klinik vorliegende Arbeit gemacht wurde und Herrn Prof. Dr. Dr. H. Guthmann für die Ueberlassung des Themas und seine Hilfe meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Lickint, Fritz: Die normale chemische Zusammensetzung des menschl. Gesamtblutes und Blutserums. M. M. W. 77. Jg., Heft 21.
2. Rittmann, Rud.: Kalkblutspiegel und Menstruation. Wr. Arch. f. inn. Med. 1924, VIII.
3. Ivanyi, Rodecourt u. Linsenmeyer: Blutkalk und Blutphosphorbestimmungen. Zentr. Blatt f. Gyn. 1926, Heft 12.
4. Spiegler, Rud.: Kaliumblutspiegel im Zyklus. Arch. f. Gyn. Bd. 134, Heft 2.
5. Eisenhardt u. Schäfer: Schwankungen im Chloridstoffwechsel unter dem Einfluß der menstruellen Vorgänge. Biochem. Zeitschr., Bd. 118.
6. Maurer, F. E.: Ueber den Jodgehalt des Blutes und seine Veränderungen in Menstruation und Gravidität. Arch. f. Gyn. Bd. 130, Heft 1.
7. Müller, Joh.: Aus Lehrbuch der Physiologie des Menschen von M. Luntz u. H. Loewy 1913, 2. Auflage.
8. Barkan, Georg: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chemie, Bd. 177, Heft 3 und 4.
9. Aschoff, Ludwig: Lehrbuch der pathologischen Anatomie.
10. Warburg, Otto: Ueber die katalytischen Wirkungen der lebenden Substanz. Verlag Springer 1928, Seite 7 und 8.
11. Aus Referat von der Naturforschertagung in Hamburg 1928.
12. Siehe 10, Seite 96.
13. Krebs, H. A.: Ueber das Kupfer im menschlichen Blutserum. Kl. W. 1928, Heft 3.
14. Siehe 10, Seite 282 und Kl. W. 1927, Heft 23.
15. Siehe 10, Seite 96.
16. Starkenstein, E.: Schmiedeberg's Arch. f. Exp. Path. Bd. 118, 3, 4.
17. Simon u. Kötschau: M. M. W., 75. Jg., Bd. 1, Seite 122.
18. Barkan, Georg: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 148, Seite 124.
19. Derselbe: H.-S. Zs. f. physiol. Chem., Bd. 177, Heft 3 und 4.
20. Brückner, M. A.: Das Verhalten des ultrafiltrierbaren Eisens beim Carcinom. Inaugural-Dissert. Frankfurt a. M. 1930.
21. Ehrenstein: Säurelösl. Eisen in Gravidität und Geburt. Inaugural-Dissert. Frankfurt a. M. 1930.
22. Siehe 18.
23. Geller: Mensueller Zyklus und Infektionsbereitschaft. M. Kl. 1928, Heft 3.
24. Riebold: Ueber prämenstruelle Temperatursteigerung. D. M. W. 1906, Heft 11.
25. Schwerk, G.: Ueber den Einfluß des mensuellen Zyklus auf den Beginn und Verlauf akuter Infektionskrankheiten. Inaugural-Dissert. Breslau 1928.

Lebenslauf.

Am 12. April 1902 wurde ich als Sohn des Pfarrers Heinrich Wagner zu Billertshausen (Kr. Alsfeld, Oberhessen) geboren. Nach Besuch des humanistischen Gymnasiums in Friedberg (Oberhessen) und Darmstadt begann ich im Sommersemester 1921 an der Universität Freiburg i. B. das Studium der Medizin. 1923 bestand ich das ärztliche Vorexamen und verbrachte die klinischen Semester in Marburg, München und Freiburg i. B., wo ich im Sommer 1926 das medizinische Staatsexamen ablegte. Am 5. August 1927 erteilte mir das Badische Innenministerium die Approbation als Arzt. Praktisch tätig war ich seither als Assistent an einer Lungenheilstätte und im städt. Krankenhaus zu Darmstadt. Ferner habe ich verschiedentlich Aerzte vertreten.